UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1972 N° 18

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jacques RUZAL

Né le 16 Janvier 1945 à La Courtine (Creuse)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

Étude de l'activité du 25 hydroxycholécalciférol dans l'insuffisance rénale. A propos de trois observations avec ostéodystrophie.

Président : P. RAMBERT, Professeur

U N I V E R S I T E D E P A R I S V I

F A C U L T E D E M E D E C I N E P I T I E - S A L P E T R I E R E

Année 1972 — T H E S E — N°

POUR LE

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques Ruzal

Né le 16 janvier 1945 à La Courtine (Creuse)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

Etude de l'activité de 25 Hydroxycholécalciférol dans l'insuffisance rénale. (A propos de trois observations avec ostéodystrophie).

Président: P. RAMBERT, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme,

qui m'a aidé tout au long
de mes études de médecine

à mes parents,

à ma belle-mère

à ma soeur et mon beau-frère

à mes proches et à mes amis

à tous ceux qui m'ont encouragé

A mon maître et président de thèse

Monsieur le Professeur Paul RAMBERT

Médecin des Hôpitaux

Professeur à la Faculté de médecine de Paris

En témoignage de ma respectueuse reconnaissance pour avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

A mon maître

Monsieur le Professeur agrégé J.P. CAMUS

En le remerciant vivement de
m'avoir inspiré ce travail

A Monsieur le Docteur GUILLIEN,

qui m'a guidé pas à pas dans l'accomplissement de cette étude, à laquelle il a largement contribué.

Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon fidèle dévouement.

A monsieur le Docteur SIX,
des laboratoires ROUSSEL,

en le remerciant de son aide et
de l'abondante documentation
qu'il m'a fournie.

A mes maîtres dans les Hôpitaux:

Monsieur le Professeur J.A. LIEVRE

Monsieur le Professeur B. PERTUISET

Monsieur le Professeur A. SICARD

Monsieur le Docteur P. PASQUIER

dont j'ai eu l'honneur d'être l'élève.

ETUDE DE L'ACTIVITE DU 25 HYDROXYCHOLECALCIFEROL

DANS L'INSUFFISANCE RENALE

(A propos de trois observations avec ostéodystrophie)

INTRODUCTION

I N T R O D U C T I O N

Les travaux récents de DE LUCA et de son groupe ont amélioré notre connaissance du métabolisme de la vitamine D3. La vitamine D3 n'est active au niveau des cellules cibles qu'après une ou plusieurs hydroxylations de la molécule. L'hydroxylation en 25 se fait au sein du parenchyme hépatique (25 OH D3). L'hydroxylation en I, du 25 OH D3 se ferait au niveau du parenchyme rénal et c'est ce dernier métabolite (I - 25 OH D3) qui contrôlerait l'absorption intestinale du calcium. Certains de ces faits demandent confirmation mais on voit là une approche séduisante de la "résistance à la vitamine D" de l'insuffisance rénale hyperazotémique.

Les travaux ont aussi un grand intérêt pratique. Il serait précieux de disposer d'un métabolite de la vitamine D actif dans l'insuffisance rénale alors que la diffusion de l'hémodialyse chronique augmente la fréquence des observations d'ostéodystrophie rénale.

C'est dans cette perspective que nous avons étudié l'action du 25 hydroxycholécalciférol (25 OH D3) chez trois insuffisants rénaux présentant des lésions osseuses.

Nous commencerons par rappeler quelques notions de base concernant l'ostéodystrophie rénale et le métabolisme de la vitamine D.

Nous présenterons enfin nos observations de façon détaillée avant de les commenter.

L'OSTEODYSTROPHIE RENALE

L'OSTEODYSTROPHIE RENALE

DEFINITION :

L'ostéodystrophie rénale réunit l'ensemble des lésions osseuses de l'insuffisance rénale chronique hyperazotémique.

Les ostéopathies des tubulopathies n'entrent pas dans ce cadre.

HISTORIQUE

Le terme d'ostéodystrophie rénale a été proposé en 1943 par LI et CHU. Cependant la connaissance d'altérations osseuses au cours des néphropathies hyperazotémiques chroniques est beaucoup plus ancienne. LUCAS (1883) cité par CAMUS (1968), suggère le premier, semble-t-il, un lien entre insuffisance rénale et rachitisme.

En 1905, MAC CALLUM signale pour la première fois l'hyperplasie parathyroïdienne associée à l'insuffisance rénale. Cette observation sera confirmée par les travaux de HUBBARD (1921), BARBER (1933), LANGHEAD (1933), CASTLEMAN ET MALLORY (1933) qui notent dans leurs observations l'insuffisance rénale chronique hyperazotémique, les lésions osseuses de l'ostéodystrophie fibreuse et l'hyperplasie parathyroïdienne (M. LIEVRE, 1963).

Le concept d'hyperparathyroïdisme secondaire proposé en 1948 par ALBRIGHT et KEIFENSTEIN repose sur ces faits. Le dosage radio immunologique de la parathormone a permis à BERSON et YALOW (1966) de prouver l'hypersecrétion.

Cette hypersécrétion parathyroïdienne est induite par l'hypocalcémie de l'insuffisance rénale chronique. Plusieurs facteurs sont à l'origine de cette hypocalcémie.
Le plus classique est la malabsorption calcique, mise en évidence par ALBRIGHT (1946), qui est expliquée par une insensibilité de la muqueuse intestinale aux doses physiologiques de vitamine D dans

l'insuffisance rénale chronique (STANBURY 1962). Nous reviendrons plus loin sur ce point.

Beaucoup plus récemment SLATOPOLSKY (1971) a montré l'importance de la rétention des phosphates, dont l'hyperphosphorémie est le reflet, dans la gènèse de l'hypocalcémie de l'insuffisance rénale. On peut rappeler à ce propos que la perfusion de phosphates est un traitement souvent brillant des états d'hypercalcémie (GOLDSMITH 1966).

Le point majeur au cours de ces dix dernières années est le développement des centres d'hémodialyse chronique. Cette technique de traitement est à l'origine d'un regain d'intérêt pour l'ostéodystrophie rénale que l'on observe avec une fréquence beaucoup plus grande. La simple prolongation de la survie des malades ne suffit pas à expliquer cette évolution (FOURNIER 1971). L'importance de la teneur en calcium du bain d'hémodialyse a été magistralement soulignée par FOURNIER (1971), une concentration trop basse étant un facteur de déperdition calcique et d'hypersecrétion parathyroïdienne secondaire.

De ce rappel, qui devient très vite l'historique des conceptions physiopathologiques de l'ostéodystrophie rénale, nous retiendrons la fréquence accrue de ces lésions.
Ceci justifie l'étude des métabolites nouveaux de la vitamine D dans cette médication.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous ne développerons pas l'aspect des reins, variable avec l'étiologie de la maladie, ni l'aspect des parathyroïdes dont nous ne retiendrons que l'augmentation de volume et l'aspect histologique le plus fréquent d'hyperplasie sécrétante.

L'étude du squelette montre quatre aspects lésionnels principaux qui peuvent se succéder chez un même malade mais qui le plus souvent coexistent à des degrés divers d'où le grand polymorphisme histologique de l'ostéodystrophie rénale.

- L'ostéomalacie est fréquente (BERNER 1944) et définie par l'hyperostéoïdose. Les bordures ostéoïdes occupent une plus grande surface et leur épaisseur augmente (GARNER 1966).

- L'ostéodystrophie fibreuse associe l'augmentation des lacunes de résorption ostéoclastique, l'augmentation de la résorption périostéocytaire et une transformation fibreuse de la moelle au voisinage des lacunes de Howship. Cet ensemble témoigne de l'hyperparathyroïdisme secondaire.

- L'ostéoporose avec travées osseuses grêles et moins nombreuses est plus rare. (CAMUS 1968).

- L'ostéosclérose est parfois rencontrée dans des formes anciennes et peu évolutives.

ASPECTS RADIOLOGIQUES

Les radiographies du squelette peuvent être normales alors que la biopsie osseuse montre déjà des anomalies significatives. Ailleurs il existe des anomalies polymorphes dont l'étude analytique peut être déduite des lésions histologiques exposées.

- Les aspects les plus caractéristiques de l'ostéomalacie sont rares: stries de Looser-Milkman au pourtour des trous obturateurs sur la corticale interne de l'extrémité supérieure du fémur, le col de l'omoplate, les côtes ou encore déformations osseuses avec protrusion acétabulaire, incurvations costales. Le plus souvent l'ostéomalacie se manifeste par une déminéralisation souvent modérée avec un aspect délavé rendant la trabéculation normale peu apparente.

- Les signes de résorption témoignant de l'hyperparathyroïdisme secondaire seront recherchés au niveau des houppes phalangiennes, de la corticale des phalanges qui peuvent être irrégulières, amincies, du crâne où se trouve réalisé le classique aspect "d'ostéoporose granuleuse".

- L'image radiologique peut suggérer l'ostéoporose mais la biopsie est nécessaire et montrera souvent un aspect polymorphe inhabituel dans les autres causes d'ostéoporose.
- Une condensation anormale du squelette peut s'observer, elle est rarement homogène. La radiographie de profil du rachis peut montrer une bande plus dense parallèle à chaque plateau (KAYE 1971).

ANOMALIES BIOLOGIQUES

Les examens biologiques précisent d'abord l'existence et le degré de l'insuffisance rénale. Il s'agit de la créatininémie, de la clearance de la créatinine endogène. La protéinurie des 24 heures, le débit minute des hématies et des leucocytes peuvent apporter quelques éléments d'orientation étiologique. Un ionogramme et le PH sanguin permettent d'évaluer le degré d'acidose, de sa compensation.

Les perturbations phosphocalciques sont constantes mais variables d'un malade à l'autre et chez un même malade tout au long de l'évolution.

La calcémie corrigée en fonction de la protidémie est habituellement basse, inférieure à 80 mg parfois effondrée autour de 60 mg/l. la calcémie peut se relever au cours de l'évolution de la maladie et même redevenir normale ou inférieure à la normale. Ce phénomène parait lié à l'hyperparathyroïdisme secondaire et STANBURY (1962) a montré l'existence d'une corrélation entre calcémie et lésions d'ostéodystrophie fibreuse.

Le calcium ionisé peut-être moins abaissé que ne le laisse prévoir l'hypocalcémie (STANBURY 1966), l'acidose pourrait expliquer ces constations et on peut noter à ce propos la rareté des manifestations tétaniques dans l'insuffisance rénale chronique avec hypocalcémie.

La calciurie est abaissée précocement et constitue un bon élément d'orientation diagnostique; l'insuffisance rénale doit être recherchée systématiquement devant toute hypocalciurie (LICHTWITZ 1958).

L'élévation de la phosphorémie est très variable et liée à la réduction de la phosphaturie. L'hyperparathyroïdisme secondaire peut expliquer les clearances du phosphore encore proche de la normale et le calcul du taux de réabsorption des phosphates n'est pas sans intérêt.

Lorsque tardivement la phosphorémie s'élève considérablement le produit calcium ionisé X ION phosphate s'élève ce qui pourrait favoriser les calcifications extra osseuses et la condensation du squelette de certaines ostéodystrophies rénales. La sursaturation des liquides extracellulaires en calcium et phosphore vis à vis des tissus calcifiés (NEMAN 1958) s'accentue encore dans ces formes.

La citrémie s'abaisse dans l'insuffisance rénale chronique (NORDMANN 1959) son élévation pourrait témoigner de l'intensité de l'hyperparathyroïdisme secondaire.

Enfin l'élévation de phosphates alcalines sériques s'observe précocement dans l'ostéodystrophie d'où l'intérêt de leur surveillance.

En définitive le profil biologique de l'ostéodystrophie rénale est assez polymorphe. L'hypocalcémie et l'hypocalciurie en sont les signes les plus précoces sur le plan phosphocalcique.

Nous aborderons plus loin la question du défaut d'absorption du calcium par l'intestin.

CLINIQUE

L'ostéodystrophie rénale s'observe à tout âge. Les néprophathies chroniques responsables sont des néphrites interstitielles, plus rarement la polykystose rénale, la glomérulo-nephrite chronique.

Les signes cliniques sont très tardifs et c'est la biopsie osseuse, que l'aspect radiologique soit normal ou non, qui permet le diagnostique le plus précoce de l'ostéodystrophie rénale. Seule l'étude de l'os permet donc d'apprécier la fréquence réelle de la maladie.

Parmi les signes cliniques il faut souligner avant tout les douleurs osseuses, douleurs spontanées et douleurs provoquées par la pression du squelette. Le siège est variable, volontier inguinal ou scapulo-huméral dans les formes ostéomalaciques avec dans les cas les plus sévères, boiterie, démarche dandinante. Ailleurs il s'agit de douleurs rachidiennes.

Des déformations osseuses peuvent être observées ainsi qu'une diminution de la taille avec cyphose.

Les fractures spontanées ou après traumatisme minime ne sont pas exceptionnelles.

PHYSIOPATHOLOGIE

Nous développerons plus loin les faits sur lesquels s'appuie le concept de résistance à la vitamine D dans l'insuffisance rénale chronique. Cette résistance est à la source d'une hypoabsorption intestinale, de l'hypocalcémie, de la composante malacique de l'ostéodystrophie et de la négativité du bilan calcique.
L'hyperphosphorémie, l'utilisation de bains de dialyse trop pauvres en calcium sont d'autres facteurs d'hypocalcémie.

L'hypocalcémie provoque l'hyperparathyroïdisme secondaire responsable de l'hyperesorption et de l'ostéodystrophie fibreuse. D'autres facteurs directement liés à l'insuffisance rénale interviennent pour une part sans doute plus modeste dans le déterminisme des lésions osseuses.

Il en est ainsi de l'acidose métabolique (LENNON 1969) qui provoque une fuite des tampons osseux et en particulier du carbonate de calcium (PELLEGRINO 1965).

L'acidose peut cependant paraître un élément important de l'ostéodystrophie lorsque celle-ci apparait dans les suites d'une opération de Coffey (LIEVRE 1962, DONOHE 1969).

Enfin l'importance des pyrophosphates dans la solubilisation du cristal osseux (AVIOLI 1966, FLEISCH 1966) et la place de leur rétention dans l'ostéodystrophie rénale (RUSSEL 1969) reste difficile à apprécier.

La remarquable revue récente de FOURNIER (1971) sur la physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale nous autorise à ne pas développer ce chapitre.

VITAMINE D ET INSUFFISANCE RENALE

I

L E M E T A B O L I S M E D E L A V I T A M I N E D

La latence d'action de la vitamine D administrée in vivo, l'absence d'action de cette vitamine introduite in vitro dans des préparations de paroi intestinale et d'os (TRUMMEL 1969, OLSON 1969) sont liées à la transformation nécessaire de la vitamine en son ou ses métabolites actifs.

Les travaux de DE LUCA et de ses collaborateurs ont conduit à une meilleure compréhension de ces phénomènes.

Lorsque de la vitamine D3 tritiée est injectée par voie intra-veineuse chez le rat, on peut, après sacrifice de l'animal à la 24ème heure, étudier le devenir de la vitamine marquée. Moins de 10% de la vitamine injectée est sous la forme hydrosoluble (DE LUCA 1969).

L'étude par chromatographie des composés extraits des tissus par le chloroforme permet de distinguer plusieurs pics d'élution. Ces composés contiennent plus de 90% de la radioactivité initiale.

- Le pic I est composé d'acides gras à longue chaîne et d'esters de la vitamine D3 d'activité réduite (LUND 1967).
- Le pic II n'est pas identifié mais reste faible quelle que soit la dose de vitamine D3 injectée ou la durée d'attente avant sacrifice de l'animal.
- Le pic III est de la vitamine D3 inchangée (NORMAN 1966).

- Le pic IV renferme la majeure partie de la radioactivité administrée à l'animal et le rapport $\frac{\text{radioactivité du pic IV}}{\text{radioactivité D3 H3 injectée}}$ augmente lorsque la dose de vitamine D3 se rapproche de la dose physiologique (LUND 1966).

Le traitment de poussins et de rats rachitiques par les métabolites correspondants au pic IV stimule le transport intestinal du calcium et mobilise le calcium de l'os (MORII 1967).

Le temps de latence avec ces métabolites est inférieur à celui de la vitamine D 3.

L'un de ces métabolites fut isolé ("nouveau pic IV") et sa nature chimique précisée (BLUNT 1968). Il s'agit du 25 Hydroxycholécalciférol, ou 25 OH D3, dont la synthèse (BLUNT 1969) devait permettre une étude approfondie.

II

LE 25 HYDROXYCHOLECALCIFEROL (25 OH D3)

Le 25 OH D3 fut alors considéré comme le métabolite_actif de la vitamine D3 au niveau des récepteurs (DE LUCA 1969).

La perfusion in vivo de l'anse intestinale de rat vitaminoprive provoque une absorption calcique plus importante avec le 25 OH D3 qu'avec la vitamine D3 et surtout la période de latence est réduite de 6 heures. Dans ces conditions 100 U.I. de 25 OH D3 ont une activité supérieure à 50.000 U.I. de vitamine D3.

On peut rappeler aussi les expériences réalisées in vitro et citées plus haut dans lesquelles l'activité du 25 OH D3 à faible dose peut être objectivée sur l'intestin et l'os alors que la vitamine D3 introduite dans le milieu d'incubation à une concentration bien supérieure reste sans effet.

LIEU DE FORMATION DU 25 OH D3

La transformation de la vitamine D3 en 25 OH D3 se fait au niveau du foie.

Après injection chez le rat de 10 U.I. de vitamine D3 H3 on observe (DE LUCA 1969):

1°) Une chute de la radioactivité plasmatique avec simultanément augmentation de la radioactivité hépatique.

2°) Dans un second temps une diminution de la radioactivité hépatique alors que la radioactivité plasmatique s'élève. Il y a alors apparition de 25 OH D3 dans le plasma.

- Cette hydroxylation de la vitamine D3 sur le carbone en position 25 disparaît chez le rat hépatectomisé (PONCHON 1969) alors qu'un foie perfusé ou des homogénats de foie permettent

la transformation de la vitamine D3 en 25 OH D3.

La conversion est assurée par une enzyme, la calciférol 25 hydroxylase dont l'activité est contrôlée par le taux de 25 OH D3 par un mécanisme de feed back (DE LUCA 1970).

On peut signaler ici, que l'hydroxylation en 25 a pu être démontrée pour la vitamine D2 qui est transformée en 25 hydroxyergocalciférol (SUDA 1969).

MODE D'ACTION DU 25 OH D3 SUR LES RECEPTEURS

Il existe dans la cellule intestinale une "Calcium binding protein" qui assure le transport actif du calcium d'un pôle à l'autre de la cellule (WASSERMAN).
C'est au niveau du duodénum que la concentration en "calcium binding protein" est la plus élevée et c'est à ce niveau que l'absorption calcique est maximale, cette protéine de transport disparaît chez l'animal rachitique.

La formation de cette protéine de transport est contrôlée par le 25 OH D3:

Après administration de vitamine D3 H3 une grande partie de radioactivité de l'intestin grêle est trouvée dans les noyaux (HAUSSLER 1968).

Après administration de 25 OH D3 il existe une période de latence de quelques heures avant l'apparition de la protéine de transport.

L'actinomycine D administrée avant la vitamine D bloque les réponses physiologiques (ZULL 1965). L'actinomycine D est un inhibiteur de la synthèse de l'A R N.

La vitamine D augmente le taux d'incorporation de l'uracile dans l'A R N messager de la cellule intestinale (DE LUCA 1969) cette incorporation est beaucoup plus rapide avec le 25 OH D3.

Ainsi la vitamine D3 est stockée dans le foie où elle est transformée en 25 OH D3. Le 25 OH D3 est transporté jusqu'aux organes cibles par une α globuline. Le 25 OH D3 entrerait dans la cellule et sans doute dans le noyau démasquant un ADN spécifique de l'A R N messager. Cet ARN permet alors la synthèse de la protéine de transport du calcium.

METABOLITES DU 25 OH D3

DE LUCA et ses collaborateurs ont étudié le devenir du 25 OH D3 tritié chez le rat. Ils mirent en évidence deux nouveaux pics d'élution le pic V et le pic VI précurseur du précédent.
Les composés sont trouvés principalement au niveau des noyaux (COUSINS 1970). Le pic V est formé de trois constituants Va, Vb, Vc.

Le pic Va est un 21. 25 dihydroxycholécalciférol (SUDA 1970). Le 21.25 OH D3 a une action faible sur le transport intestinal du calcium et une action élective sur l'os.

Le pic Vb ou pic P de FRASER est un I-25 dihydroxycholécalciférol. Il serait formé au niveau du rein par hydroxylation en I du 25 OH D3. Ce métabolite aurait une action élective sur l'absorption intestinale (FROLIK 1971).

DEMI-VIE DU 25 OH D3

Elle est inférieure à celle de la vitamine D3 (puisqu'elle n'est que de 8 à 10 heures) ce qui permettrait une prévention plus aisée de surdosage en thérapeutique humaine.

III

"LA RESISTANCE A LA VITAMINE D" DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

LES BASES DU CONCEPT DE "RESISTANCE A LA VITAMINE D"

La diminution de l'absorption intestinale du calcium dans l'insuffisance rénale est un fait bien établi depuis les travaux de DENT (1961), STANBURY (1962), FLETCHER (1963). KESSNER (1965), OLMER (1969).

Or ici, contrairement à ce qui est observé dans l'ostéomalacie d'apport, l'absorption intestinale de la vitamine D3 est normale comme l'a montré AVIOLI (1968) en utilisant de la vitamine D3 tritiée. L'absence de malabsorption intestinale de la vitamine D est encore confirmée par LUMB (1971) qui montre que l'activité vitaminique D du sérum n'est pas diminuée chez l'insuffisant rénal.

Cette "résistance" à la vitamine D n'est d'ailleurs que relative puisqu'une posologie élevée peut corriger l'hypo-absorption intestinale. Cette "résistance" disparaît après transplantation alors que l'hémodialyse ne corrige pas le défaut d'absorption calcique.

INTERPRETATION DE CETTE "RESISTANCE A LA VITAMINE D" DANS L'INSUFFISANCE RENALE.

La connaissance plus précise des métabolites de la vitamine D et l'étude de leur devenir dans l'insuffisance rénale a permis à AVIOLI (1969) de proposer une hypothèse séduisante mais encore controversée.

Pour AVIOLI, l'hydroxylation en 25 de la vitamine D3 dans le

foie serait modifiée dans l'insuffisance rénale. Il y aurait augmentation du turn over de la vitamine D3, diminution de sa demi-vie, augmentation des métabolites inactifs, alors que la formation du 25 OH D3 est réduite (DE LUCA 1969).

Chez le rat en insuffisance rénale le 25 OH D3 de la muqueuse intestinale est diminué ainsi que le taux de la protéine de transport du calcium (AVIOLI 1969).

Cependant un certain nombre d'objections peuvent être opposées à cette conception. BIERG (1970) a montré chez le rat néphrectomisé l'absence d'anomalie de distribution de la vitamine D et de ses métabolites. SCHAEFFER (1970) aboutit aux mêmes conclusions et plus récement (Deutsch. Med. Wschr. 1971,96,998) confirme ces résultats chez des malades binéphréctomisés en hémodialyse.

Fait important le pic V persiste après néphrectomie alors que sa fraction I-25 OH D3 a une action élective sur la muqueuse intestinale. On se rappelle que la formation I-25 OH D3 au niveau du parenchyme rénal a été suggérée par FRASER.

En définitive les perturbations du métabolisme de la vitamine D dans l'insuffisance rénale doivent être confirmées et ne sauraient être retenues actuellement comme cause certaine de la "résistance" à cette vitamine.

On doit donc encore considérer la possibilité d'une insensibilité des récepteurs, insensibilité liée aux perturbations métaboliques de l'urémie, et il faut bien admettre sur ce point l'absence de toute explication satisfaisante.

N O S O B S E R V A T I O N S

- Monsieur LEV... est agé de 57 ans lorsqu'il entre dans le service en mars 1970 pour des troubles généraux: asthénie, pâleur, anorexie. Depuis longtemps déjà, des troubles digestifs l'ont amené à consulter en gastro-entérologie où il fut même hospitalisé à plusieurs reprises.

  - crampes épigastiques, non rythmées par les repas, s'accompagnant de nausées et de vomissements.

  - troubles du transit, surtout à type de diarrhée.

Les examens radiologiques entrepris alors permirent d'innocenter le tube digestif, cependant que le reste du bilan digestif s'avérait également normal.

Ce n'est qu'en janvier 1968 que l'ensemble de ces troubles put être rapporté à une insuffisance rénale chronique. L'urée sanguine demeurait inférieure à Ig/l mais la clearance de la creatinine était déjà à 38ml/mn. On retrouvait au compte d'Addis une hématurie et une leucocyturie modérées (respectivement 3500 et 9500/mn). L'uroculture était négative et la TA normale. En revanche, la constatation d'une anémie à 2.400.000 fournissait une explication aux palpitations, à l'asthénie et à la pâleur accusées par le malade.

Comme suggérait la découverte de deux gros reins à la palpation des fosses lombaires et la notion d'antécédents familiaux (frère décédé à 44 ans et fille décédée à 26 ans d'insuffisance rénale), une polykystose rénale était la cause de cette insuffisance rénale chronique: elle fut confirmée par U.I.V.

A son entrée dans le service en mars 70, les examens pratiqués confirment la polykystose et l'insuffisance rénales: l'urée sanguine demeure inférieure à I g/l mais la clearance de la créatinine est, cette fois, retrouvée à 18 ml/mn.

La présence de klebsielles dans les urines justifie un traitement antibiotique de quelques jours. L'ionogramme sanguin est

normal, la kaliémie étant à 4,I mEq/l la TA est mesurée à 15-8, tandis qu'on retrouve une anémie hypochrome à 2.680,000. Enfin l'U.I.V. confirme l'existence de reins polykystiques avec augmentation importante des dimensions de chaque pyélogramme et désorientation des cavités pyélocalicielles prédominant à gauche où il existe en outre une déviation du trajet initial de l'uretère.

Cette altération morphologique n'a pas de retentissement notable sur le fonctionnement rénal : la sécrétion rénale apparaît à la cinquième minute, elle est synchrone et symétrique et la densité des pyélogrammes obtenue est assez satisfaisante. Les cavités pyélo-calicielles s'évacuent normalement en station verticale. La vessie est normale il n'y a pas de résidu post mictionnel.

Un bilan systématique permet d'objectiver de gros troubles du métabolisme phospho-calcique : calcémie à 87 mg/l, calciurie à 12 mg par 24 heures, phosphorémie à 34 mg/l citrémie à 18 mg/l, tandisqu'une clearance du phosphore à 24 ml/mn évoque un hyperparathyroidisme secondaire.

L'absorption intestinale du Ca^{47} est effondrée (2ème heure: 0,26% 4ème heure o,43%). L'examen radiologique du bassin élimine une ostéomalacie (pas de stries de LOOSER - MILKMAN) mettant au contraire en évidence une discrète augmentation de la densité osseuse. La biopsie osseuse enfin confirme cet aspect radiologique d'ostéosclérose, montrant : "deux corticales de même épaisseur très augmentée, l'une avec un os dont les ostéons apparaissent un peu remaniés avec des bords festonnés irrégulièrement, sous une nette fissuration. Les ostéocytes y sont fortement rétractés dans la profondeur. L'autre avec des systèmes haversiens fortement involués et minéralisés.

En conclusion: condensation marquée donnant une image d'os peu vivant avec de très discrets remaniements.

Du 18 avril au 30 avril,

Le malade reçoit 0,025 mg de 25 HCC par jour: la calcémie s'élève alors de 87 à 94 mg/l, la phosphorémie demeurant stable (30 mg/l) et la calciurie d'étant pas modifiée. Mais surtout, un nouveau test d'absorption du Ca^{47} effectué le 30 avril après 12 jours de traitement s'avère normal (2ème heure: 1,88%, 4ème heure: 1,86%)

Du 1er au 11 mai,

Les doses quotidiennes sont portées à 0,25 mg : la calcémie continue à s'élever, atteignant 97 mg/l le 8 mai. La calciurie n'est toujours pas modifiée, mais la phosphorémie s'abaisse légèrement à 27 mg/l.

Du 12 mai au 1er juin,

Les doses quotidiennes de 25 HCC correspondent à 0,075 mg, car on administre à présent deux doses de 0,25 par semaine. La calcémie est alors à 94 mg/l, la phosphorémie à 33 mg/l et la calciurie à 19 mg/24h. Le malade devant quitter Paris de juin à août, on lui prescrit 0,25 mg de 25 HCC par jour, à prendre les dix premiers jours de chaque mois. A son retour, le 2 septembre, la calcémie est à 93 mg/l et la phosphorémie à 29 mg/l. La calciurie s'est légèrement élevée (42 mg/24h) mais l'insuffisance rénale n'est pas modifiée. La prescription est alors interrompue.

Le 16 octobre,

Le malade est de nouveau hospitalisé pour une majoration de son insuffisance rénale: hyperazotémie à 1,32 g/l avec hyperkaliémie à 5,5 mEq/l, anémie à 2.830.000 et hyperphosphorémie à 50 mg/l. Régime hypoazotémique et transfusions ramènent rapidement les constantes biologiques à l'état antérieur, tandis qu'une nouvelle prescription de 25 HCC est faite, à la dose de 0,025 mg/jour. La calcémie s'élève en trois jours à 98 mg/l et la phosphorémie s'abaisse de 50 à 46 mg/l. Le traitement est interrompu le 19 octobre.

EN RESUME :

Ostéodystrophie rénale à type d'ostéosclérose, confirmée par la ponction biopsique de la crête iliaque, avec hypocalcémie et hyperparathyroidisme secondaire chez un homme de 57 ans, atteint de polykystose rénale. La prise de 25 HCC à la dose de 0,025 mg par jour pendant 12 jours, puis 0,25 mg par jour pendant 12 autres jours, normalise simultanément la calcémie et l'absorption intestinale du Ca 47, la phosphorémie étant toujours demeurée normale. La ponction biopsique de la crête iliaque n'a pas été renouvelée à l'interruption du trainement.

TRAITEMENT	DATE	CALCEMIE	CALCIURIE DES 24 H.	PHOSPHO-REMIE	CLOCREA-TININE	CL. PHOSPHO.	TEST ABSP. CA 47	CALCEMIE MOYENNE	CALCIURIE MOYENNE	PHOSPHORE MOYENNE
	27.II				18 ml/mn					
	1.IV	87	12 mg	34mg/l						
	3.IV	88		32mg/l						
BILAN	6.IV	86					2è.h=0,26	87,00	35,5	32
AVANT							4è.h=0,43			
	7.IV			30mg/l	50ml/mn	24ml/mn				
TRAITEMENT	9.IV		59 mg							
	10.IV				8ml/mn	24ml/mn				
0,025 mg	18.IV									
par jour	20.IV	91				28ml/mn				
de	22.IV	94	24 mg	32 mg				93	24	32
25 HCC	30.IV	94					2è.h=1,88			
							4è.h=1,86			
0,25 mg	I.V.									
p.jour	8.V.	97	22 mg	27 mg				97	22	27
de 25 HCC	11.V.									
0,25 mg	12.V									
2 fois /	1.VI	94	19 mg	33 mg				94	19	33
semaine										
0,25 mg/	JUIN									
j.10jrs	JUILLET									
p. mois	AOUT									
pas de traitement	2.IX	93	42 mg	29 mg				93	42	29
0,025mg	16.X.									
p. jjr de 2	19.X.	97	39 mg	50 mg				97	39	50
25 HC										
Pas	20.X.	98	60 mg	47 mg						

INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE DUE A UNE POLYKYSTOSE RENALE

Clearence de la créatinine	
P.B.C.I.	
CA 47	
RX BASSIN	
CALCEMIE	

INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE DUE A UNE POLYKYSTOSE RENALE	AVANT TRAITEMENT	PENDANT LE TRAITEMENT					
		18 IV au 30 IV 0,025 mg/j de 25 HCC	I.V au 2. V 0,25 mg/j de 25 HCC	12.V au 30.VI 0,25 mg 2 fois /semaine de 25 HCC	VI -VII-VIII 0,25 mg les 10-1er jours du mois	16au19 X. 0,025 mg p/jour de 25 HCC	pas de trait. du 20.X au 21.X
Clearence de la créatinine	18 ml/mn 50 ml/mn 8 ml/mn						
P.B.C.I.	OSTEOSCLEROSE						
CA 47	0,26 - 0,43	1,88 - 1,86					
RX BASSIN	OSTEOSCLEROSE + -	idem	idem	idem	idem	idem	idem
CALCEMIE	87,00	93	97	94	93	97	98

- Monsieur MIE.... est agé de 62 ans lorsqu'il vient consulter en mai 1970 pour des douleurs de la hanche gauche sans irradiation, d'intensité progressivement croissante : douleurs permanentes bien qu'atténuées par le repos, gênant surtout la descente des escaliers et rendant la marche de plus en plus difficile.

Dans les antécédents de ce malade on retrouve :

1. une tuberculose pulmonaire en 1960 ayant justifié une polychimiothérapie anti-tuberculeuse poursuivie 18 mois et une lobectomie supérieure gauche.

2. une hospitalisation en 1966 pour ascite, rapportée à une cirrhose hépatique d'origine éthylique.

3. une glomérulo-néphrite en 1969, avec protéinurie, hyperazotémie à 1,34 g/l et une hypertension artérielle de régression lente.

L'ensemble des investigations cliniques et paracliniques entreprises pendant l'hospitalisation permit :

1. de confirmer l'existence de la sclérose hépatique : les tests biologiques s'avéraient peu perturbés (7% de la BSP retenue à la 45ème minute, taux de prothrombine à 92%) mais les antécédents d'ascite, l'intempérance avouée, les constations cliniques (hépatomégalie, circulation collatérale) enfin la ponction biopsique hépatique permirent de l'affirmer, celle-ci précisant l'existence d'une cirrhose évolutive de type nutritionnel avec stéatose.

2. de mettre en évidence une insuffisance rénale chronique attestée par une clearance de la créatinine à 27 ml/mn, avec creatininémie à 18 mg/l et hyperazotémie à 0,62 g/l. A l'exception d'une discrète hyperkaliémie (5,4 mEq/l), l'ionogramme sanguin

était normal. L'examen des vaisseaux rétiniens au fond d'oeil concluait à une angiosclérose modérée mais la tension artérielle était à 15-8. Il n'y avait pas de protéinurie et le débit urinaire des éléments figurés était inférieur à 1.000/mn. En revanche on constatait:

a) une anémie à 2.730.000, normochrome (Hb : 8,80 g/% et CCHM : 32,5/%) normocytaire (VGM : 99 μ^3) et normosidérémique (Fer sérique : 90 μg/%).

b) une neuropathie périphérique des membres supérieurs, confirmée par l'examen électrique sans qu'il soit possible de démêler la part de responsabilité respective de l'éthylisme chronique et de l'insuffisance rénale dans sa genèse.

Quoiqu'il en soit l'urographie intra-veineuse révéla une telle altération du fonctionnement rénal que, malgré l'administration du produit de contraste en perfusion, les images obtenues ne permettaient pas d'apprécier la morphologie pyelo-calicielle. Toutefois cette examen concluait : "Les silhouettes rénales sont en place et paraîssent de volume normal. S'il existe un résidu postmictionnel assez important, il ne s'accompagne pas d'image vésicale anormale ou de retentissement sur le haut appareil où l'on ne retrouve ni retard ni asymétrie de sécrétion".

L'origine glomérulaire de cette insuffisance rénale chronique apparaissait extrêmement probable du fait des antécédents du malade, mais l'absence d'infection urinaire et d'obstacle sur les voies excrétrices (prostate normale), les chiffres normaux de la tension artérielle, l'absence de maladie de système, l'impossibilité enfin d'apprécier la taille des reins et la morphologie pyélo-calicielle interdisaient de conclure.

3. d'objectiver de gros troubles du métabolisme phosphocalcique: calcémie à 88 mg/l, calciurie à 17 mg/24 h. et phosphorémie à 43 mg/l pour une clearance du phosphore à 5 ml/mn et un TRP à

82%. Le test d'absorption du Ca^{47} était perturbé (2ème heure : 1,37%, 4ème heure : 1,25%). Les radiographies du bassin et du rachis lombaire montraient :

a) une déminéralisation sévère à forme d'ostéoporomalacie

b) une strie de LOOSER-MILKMAN sur la branche ischio-pubienne droite

c) une autre strie au bord interne du col du fémur gauche, complétée en fracture et expliquant les douleurs, motif de l'hospitalisation.

Enfin l'examen du fragment de ponction biopsique de la crête iliaque montrait :

a) une corticale étroite avec des lacunes de résorption, des bordures ostéoïdes et des bandelettes conjonctives.

b) une spongieuse faite de travées plus fortement minéralisées et d'aspect fragile, et concluait :

"remaniement osseux avec déminéralisation et resorption dont l'image cadre bien avec l'histoire clinique d'insuffisance rénale".

Du 24 juin au 3 juillet,

le malade reçoit 0,025 mg de 25 HCC par jour : la calcémie s'élève de 88 à 93 mg/l mais les autres anomalies biologiques demeurent inchangées. En particulier, l'absorption intestinale du Ca^{47} reste pathologique (2ème heure : 1,37%, 4ème heure : 1,31%).

Du 4 juillet au 21 juillet,

la dose de 25 HCC est portée à 0,25 mg par jour : la calcémie continue à s'élever progressivement jusqu'à 104 mg/l, sans modification notable de la calciurie, mais aussi la phosphorémie

atteint en quelques jours 71 mg/l, enfin le test au Ca^{47} se se normalise (2ème heure : 2,44%, 4ème heure : 1,94%).

Le 27 juillet,

le malade sortant de l'hôpital la dose de 25 HCC est ramenée à 0,25 mg/jour en un traitement d'entretien que sera poursuivi jusqu'au 2 septembre. La calcémie sera alors trouvée à 95 mg/l et la phosphorémie à 29 mg/l. Subjectivement, l'amélioration est aussi sensible, le malade ne se plaignant plus d'aucune douleur.

Par la suite,

la prescription de 25 HCC n'est pas renouvelée mais les examens biologiques sont répétés à intervalles réguliers jusqu'en mars 1971 : la calcémie est constamment retrouvée entre 90 et 95 mg/l et la phosphorémie entre 30 et 40 mg/l.

EN RESUME :

Ostéodystrophie rénale à type d'ostéoporomalacie, confirmée par la ponction biopsique de la crête iliaque chez un homme de 62 ans atteint de glomérulo-néphrite chronique. L'administration de 25 HCC à la dose de 0,025 mg par jour normalise la calcémie initialement basse mais reste sans effet sur l'absorption intestinale du Ca^{47}. La dose étant porté à 0,25 mg par jour, le test au Ca^{47} se normalise à son tour, tandis qu'une nette amélioration clinique est parallélement constatée. Le traitement est ensuite poursuivi à dose d'entretien pendant un mois; aucun incident n'a été noté.

traitement	date	calcémie mg/l	calciurie mg/24 h.	Phosp.sang mg/l	clearence créat. créatinine sang	cl. Ph. ml/mn	test 47 Ca absorp.	calcémie moyenne	calciuri- moyenne	phos. moyenne
	17.VI	88		42						
	18.VI	89		44			2è h=1,57 4è h=1,25			
BILAN	19.VI			43	27 ml/minute 10 mg/litre	5		88,5	19,5	43
AVANT	22.VI		17							
TRAITEMENT	23.VI		22							
	24.VI		4							
0,025 mg	29.VI	93	17	44						
de 25 HCC	2.VII						2è h=1,37 4è h=1,31	93	10,5	44
par jour	3.VII	92			22 mg/litre					
	4.VII									
0,25 mg	6.VII	98	39,5	67						
de 25 HCC	9.VII		35							
par	10.VII	100		63				101	35	72
JOUR	13.VII	102	17	71						
	17.VII	104		54						
	23.VII						2è h=2,44 4è h=1,91			
	27.VII	103	48	56						
0,05 mg	28.VII							95		29
25 HCC/j.	2.IX	95		29						
	2.XI	93		35						
pas de								92	34	35

INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE D'ETIOLOGIE INCONNUE	AVANT TRAITEMENT	PENDANT LE TRAITEMENT			APRES TRAITEMENT
		24.VI au 3.VII 0,025 mg de 25 HCC/j.	4.VII au 27.VII 0,25 mg de 25 HCC/j.	28.VII au 2.IX 0,05 de25 HCC par jour	
CLEARENCE DE LA CREATININE	27 ml / mn				
P.B.C.I.	OSTEOMALACIE OSTEOPOROSE HYPERPARA II				
CA 47	1,37 - 1,25	1,37 - 1,31	2,44 - 1,94		
RX BASSIN	POROMALACIE	POROMALACIE	POROMALACIE		
CALCEMIE MOYENNE	88,5	93	101	95	92

- Madame MEN...., 60 ans, cultivatrice, vient consulter en janvier 1971 pour :

1. une altération de l'état général avec asthénie, anorexie, pâleur et dyspnée d'effort.
2. des douleurs des hanches, prédominant à droite et progressivement croissantes n'apparaissant d'abord qu'à la marche, elles deviennent bientôt permanentes, provoquant une boîterie importante.

Dans les antécédents de la malade, on retrouve:

1. une thrombose veineuse temporale de l'oeil droit en 1967 : à cette occasion, l'examen met en évidence une cardiopathie aortique orificielle avec double souffle de base, bien tolérée et une hypertension artérielle à 20-10.

2. un épisode d'oedème des membres inférieurs en août 1970. La malade conserve cet oedème pendant un mois puis il disparaît sans traitement et sans qu'aucun examen complémentaire n'ait été effectué.

L'ensemble des investigations cliniques et paracliniques faites dans le service permet de mettre en évidence :

1. Une insuffisance rénale majeure :
   l'urée sanguine est retrouvée successivement à 0,85 g/l puis 1,02 et 1,30 g/l, cependant que la clearance de la créatinine est à 13 ml/mn. Il existe une discrète protéinurie à 0,65 g par 24 heures. Le bilan électrolytique sanguin révèle une déshydratation globale (protides totaux : 80 g/l, natrémie : 154 mEq/l, Cl^- : 116 mEq/l) mais la kaliémie est normale (4,1 mEq/l). On retrouve une anémie normochrome (3.000.000 de globules rouges pour 8 g% H b) mais hyposidérémique (fer sérique 40 γ %). Il s'y associe une leucopénie (5.000 globules

blancs par mm^3) et une thrombopénie (170.000 plaquettes par mm^3) modérées mais le myélogramme est normal.

L'enquête menée en vue de trouver une cause à cette insuffisance rénale s'avère négative : cliniquement, il n'existe ni gros rein ni signes fonctionnels urinaires ni anomalies aux touchers pelviens.

L'uroculture est négative, il n'existe pas d'élévation importante du débit urinaire des éléments figurés (5.600 hématies et 3.266 leucocytes par minute). Enfin l'importance de l'insuffisance rénale fait renoncer à l'urographie intra-veineuse, de sorte que, malgré les antécédents d'oedèmes, l'existence d'une hypertension artérielle et l'absence d'infection urinaire ou d'obstacle pelvien, l'étiologie glomérulaire de cette insuffisance rénale ne peut être prouvée.

2. de grosses pertubations du métabolisme phospho-calcique :

Calcémie 81 mg/l, calciurie inférieure à 20 mg par 24 heures, phosphorémie 45 mg/l avec une clearance du phosphore à 7 ml/mn pour une clearance de la créatinine à 27 ml/mn et un TRP à 74%. Le taux des phosphatases alcalines est de 3,9 UPN. Le test d'absorption du Ca^{47} est normal (2ème heure : 2,38%, 4ème heure : 1,83%). Les radiographies du bassin et du rachis confirment l'ostéodystrophie rénale et précisent l'association d'ostéoporose et d'ostéomalacie : déminéralisation diffuse avec aspect flou des corticales et présence de stries de LOOSER-MILKMAN sur les deux branches ischio-pubiennes. Enfin l'examen du fragment de biopsie de crête iliaque montre : "un os à corticale très étroite, à canaux de Havers tapissés de gros ostéoblastes et encochés par une ou deux lacunes. Os ostéoide et os immature alternent avec de l'os ancien bien involué et minéralisé, et

de nombreuses bandelettes fibreuses. La spongieuse est fragile avec des travées brisées montrant quelques images analogues. En conclusion : image d'ostéodystrophie fibreuse dans un os porotique.

- Le 3 février, 1971

Un traitement par le 25 HCC est institué à la dose de 0,025 mg par jour associé à 500 mg de calcium per os. La calcémie s'élève progressivement: 85 mg/l le 3 février, 88 le 25 février, 87 le 9 mars, 90 mg/l le 16 mars. La phosphorémie est peu modifiée : 40 mg/l le 3 février, 36 le 25 février, 38 le 9 mars, 37 mg/l le 16 mars. La calciurie et les fonctions rénales restent sans changement, mais une amélioration clinique nette est constatée : disparition des douleurs, transformation de l'état général. Un test d'absorption du Ca^{47} effectué le 18 mars donne des chiffres identiques au précédent (2ème heure : 2,21%, 4ème heure : 1,83%). Une nouvelle biopsie osseuse faite le 9 mars montre : "un os à corticale étroite et à réseau spongieux lâche de trabécules grêles. Partout l'os est peu minéralisé avec de nombreuses zones immatures et de larges bordures ostéoides. La moelle est mixte avec des plages purement adipeuses.
En conclusion : Ostéomalacie survenue dans un os porotique.

La malade sort de l'hôpital le 25 mars avec le même traitement

qui sera poursuivi jusqu'au 5 avril.

EN RESUME :

Ostéodystrophie rénale, à type d'ostéoporomalacie, confirmée par biopsie osseuse chez une femme de 60 ans atteinte de glomérulonéphrite chronique. La calcémie est basse (80mg/l) la phosphorémie élèvée (45mg/l) mais le test au Ca^{47} est normal. Le 25 HCC permet d'obtenir une élévation sensible de la calcémie, une baisse modérée de la phosphorémie et surtout une amélioration clinique considérable. En revanche une nouvelle biopsie osseuse, effectuée après 5 semaines de traitement (à la dose de 0,025 mg par jour) n'a pas permis de constater de modifications histologiques.

TRAITEMENT	date	calcémie mg/l.	calciurie mg/24 h.	phosphoré. mg/l.	cl.ph. ml/mn.	cl.créat. ml/mn.	TRP %	test absopt Ca^{47} % D.I.	calcémie moyenne	calciurie moy.24/h.	phosph. moyenne
PAS DE TRAITEMENT	14.1					13			82,5	12	44,25
	15.1		25								
	19.1	80	8	46							
	20.1	82	8	43							
	21.1	81	11	44							
0,025 mg de 25 HCC par jour + 500 mg de calcium per os par jour	22.1										
	25.1				7	27	74				
	28.1							2è h.=2,38 3è h.=1,92 4è h.=1,83			
	2.11	87	8	42							
	3.2	85	11	40	3	16	81				
	4.2		10								
	5.2	84	16	38							
	8.2		42								
	9.2				2	16	87				
	10.2		7								
	15.2		25								
	16.2		12								

TRAITEMENT	date	calcémie mg/l	calciurie mg/24 h.	phosphoré. mg/l	cl.ph. ml/mn.	cl.créat. ml/mn.	TRP %	test absorp Ca^{47} %D.I.	calcémie moyenne	calciurie moy.24	phos. moyen.
500 mg de calcium per os par jour 0,025 mg de 25 HCC par jour	19.2		14								
	25.2	88	12	36							
	26.2		12								
	1.3		20								
	2.3	85	11	35							
	3.3		25								
	4.3		36								
	5.3		24								
	8.3		25								
	9.3	87	20	38					86,5	26,3	37,3
	10.3		29								
	11.3		38								
	12.3		26			14					
	15.3		14								
	16.3	90	48	37							
	17.3		57								
	18.3		81					2,21=2è h. 1,83=4è h.			
	19.3		52								
	22.3		51 29								
	24.3		15								

INSUFFISANCE RENAI CHRONIQUE

CLEARENCE DE LA CREATININE

P.B.C.I.

CA 47

RX BASSIN

CALCEMIE

phosphorémie mg par litre

17 19 21 23 25 27 29 31 2 4 6 8 10 12 14 16

CALCIURIE Mg par 24 heures

17 19 21 23 25 27 29 31 2 4 6 8 10 12 14 16

Calcémie mg par litre

17 19 21 23 25 27 29 31 2 4 6 8 10 12 14 16

JANVIER — FEVRIER

3février

INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	AVANT TRAITEMENT	PENDANT TRAITEMENT	APRES TRAITEMENT
		3 février au 24 mars 0,025 mg de 25 HCC par jour	
CLEARENCE DE LA CREATININE	13 ml/mn. 27 ml/mn. 16 ml/mn.	16 ml/mn. 14 ml/mn.	
P.B.C.I.	Ostéoporose Ostéomalacie Hyperpara II è	POROMALACIE	
CA 47	2 è. h. = 2,38 3 è. h. = 1,92 4 è. h. = 1,83 N	2 è. h. = 2,21 4 è. h. = 1,83	
RX BASSIN	MALACIE		
CALCEMIE	82,5	86,5	

C O M M E N T A I R E S

COMMENTAIRES

L'étude de nos trois observations a montré qu'un traitement relativement bref par le 25 hydroxycholécalciférol à dose modérée a eu un effet bénéfique tant sur les signes cliniques que biologiques.

Dans les observations MIE. et MEN. où l'ostéodystrophie à forte composante malacique s'accompagnant de douleurs osseuses importantes et fort invalidantes, le traitement a fait totalement disparaître ces douleurs, transformant l'existence de ces deux malades.

Dans les observations LEV. et MIE. où l'absorption intestinale du calcium appréciée par l'épreuve au Ca^{47} (Dr. J.P. MASSIN, service du Pr. SAVOIE) était effondrée, le 25 OH D3 a normalisé l'absorption calcique.

Fait intéressant la correction de la malabsorption calcique a été obtenue dans l'observation LEV. avec une dose de 25 OH D3 physiologique (0,025mg par jour), car correspondant à 1.000 U.I. de vitamine D3.

Dans l'observation MIE. la posologie nécessaire à la correction de la malabsorption calcique est légèrement supérieure à la précédente : 0,25mg par jour de 25 OH D3 soit 10.000 U.I. Ceci reste très modeste, si l'on considère les posologies de vitamine D habituellement utilisées dans l'ostéodystrophie rénale. DE LUCA (1970) a rapporté un effet analogue sur l'absorption intestinale du calcium avec cette même posologie de 0,25mg de 25 OH D3.

Dans les observations LEV. et MIE. l'élévation de la calcémie est venu confirmer les résultats du test au Ca^{47}.

Confronter ces résultats limités aux données de la littérature que nous avons rappelées serait certes imprudent. On peut cependant noter que nos résultats

- confirment l'activité du 25 OH D3,
- ne vont pas dans le sens de l'hypothèse d'une insensibilité des récepteurs aux métabolites de la vitamine D3 dans l'urémie,
- s'expliquent difficilement si l'on considère que l'insuffisance rénale et son ostéodystrophie sont liées à un défaut de transformation du 25 OH D3 en 1-25 OH D3 au sein du parenchyme rénal,
- confirment l'hypothèse d'AVIOLI d'une diminution de la conversion de la vitamine D3 en 25 OH D3 dans l'insuffisance rénale.

C O N C L U S I O N S

CONCLUSIONS

Le concept de résistance à la vitamine D s'appuie dans l'insuffisance rénale chronique sur un certain nombre de faits cliniques et biologiques. Il existe une hypoabsorption intestinale du calcium alors même que l'activité vitaminique D du plasma est normale. Des doses pharmacologiques de vitamine sont nécessaires pour corriger le trouble.

Le mécanisme de cette résistance à la vitamine D n'est pas totalement élucidé malgré notre meilleure connaissance du métabolisme du cholécalciférol. En effet il n'est pas sûr que le 1-25 hydroxycholécalciférol, dont l'action au niveau de la cellule intestinale paraît élective, soit diminué chez les insuffisants rénaux. Ce métabolite est, rappelons-le, formé au sein du parenchyme rénal à partir de la forme de transport, le 25 hydroxycholécalciférol.

Cette résistance à la vitamine D est responsable de la composante ostéomalacique de l'ostéodystrophie rénale et l'hypocalcémie qu'elle réalise induit l'hyperparathyroidisme secondaire.

Disposer d'un métabolite de la vitamine D actif dans l'insuffisance rénale serait du plus haut intérêt pour, d'une part, prévenir l'apparition de l'ostéodystrophie et, d'autre part, traiter les cas de plus en plus nombreux que l'on observe depuis le développement de l'hémodialyse.

Dans cette optique, nous avons étudié chez trois malades présentant une ostéodystrophie rénale l'action du 25 hydroxycholécalciférol. L'absorption intestinale du calcium appréciée par l'absorption du Ca^{47} a été corrigée une fois par une dose physiologique (0,025mg ce qui correspond à 1000 U.I. de vitamine D3) une autre fois par

une posologie légèrement supérieure. Parallèlement, nous avons observé une régression des anomalies biologiques et la disparition des douleurs osseuses.

Ces résultats qui devront être confirmés sur de plus grandes séries, nous paraissent avoir un intérêt pratique évident.

- Vu,le Président de thèse : P. RAMBERT

- Vu,le Doyen de la facuté : P. CASTAIGNE

- Vu et permis d'imprimer

  le recteur de l'académie de Paris : R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

AVIOLI L.V., MAC DONALD JE, HENNEMAN P.H., LEE S.WW.

The relationship of parathyroïd activy to pyrophosphate excretion.

J. Clin. Invest. 1966, 45, 1093.

AVIOLI L.V., BIRGE S., LEE S.W., SLATOPOLSKYE.

The métabolic fate of vitamin D3 H3 in chronic rénal failure.

J. clin. Invest. 1968, 47, 2239.

AVIOLI L.V., BIRGE S., SLATOPOLSKYE.

The nature of vitamin D. résistance of patients with chronic rénal disease.

Arch. Int. Med. 1969, 124, 451.

AVIOLI L.V., SCOTT S., LEE S.W., DE LUCA H.F.

Intestinal calcium absorbtion, nature of defoet in chronic rénal disease.

Science 1969, 166, 1154.

BAERG R.D., KIMBERG D.V., GERSHON E.

Effect of rénal insuffisiency on the active transport of calcium by the small intestine.

J. Clin. Invest. 1970, 49, 1288.

BERNER A.

Les ostéodystrophies d'origine rénale

Helv. Med. Acta. 1944, 11, 74.

BERSON S.A., YALOW R.S.

Parathyroïd hormone in plasma in adenomatous hyperplasia uremia and bronchogenic carcinoma.

Scie. 1966, 154, 907.

BLUNT J. W., De LUCA H.F., SCHNOES H. K.

Hydroxycholécalciférol, a biologically active métabolite of vitamine D3.

Biochem. 1968, 7, 3317.

BLUNT J.W. De LUCA H. F.

The synthesis of hydroxychol calciférol a biologically active métabolite of vitamine D3

Biochem. 1968, 63, 313.

CAMUS J.P.

L'ostéodystrophie rénale.

La clinique 1968, 63, 313.

COUSINS R.J., De LUCA H.F. SUDA T.

The metabolism and subcellular location of 25 hydroxycholécalciferol in intestinal mucosa

Biochem. 1970, 9, 1453.

De LUCA H.F.

Recent advances in the metabolism and function of vitamin D

Fed. Proc. 1969, 28, 1678.

De LUCA H. F., MADISON W., AVIOLI LV.

Treatment of renal osteodystrophy with 25 hydroxycholecalciferol.

Arch. Int. Medi. 1970, 126, 896.

DENT C.E., HARPER C.M., PHILPOT G.R.

Treatment of renal glomerular osteodystrophy

Quart. J. Med. 1961, 30, I

DONOHOE J.F., FREANEY R., MULDOWNEY F.P.

Osteomalacia in uretero sigmoïdostomy

Irish. J. Med. SC. 1969, 2, 523.

FLEISCH H.,RUSSEL R.G., STRAUMANN F.

Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis.

Nature 1966,212, 901.

FLETCHER R.F., JONES R.H., MORGAN D.B.

Bone disease in chronic renal failure

Quart J. Med. 1963, 32, 321.

FOURNIER A., BORDIER P., WEIL B., SAFAR M., IDATTE J.M.

Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale.

I° Chez les insuffisants rénaux non dialysés.

Presse médicale 1971, 79, 2017.

FOURNIER A., BORDIER P., WEIL B., SAFAR M., IDATTE J.M.

Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale.

II° Au cours de l'hémodialyse chronique et après transplantation rénale.

Presse Médicale 1971, 79, 2291.

FOURNIER A.E., JOHNSON W.J., TAVES D.R., BEABOUT J.W., ARNAUD C.D., GOLDSMITH R.S.

Etiology of hyperparathyroidism and some disease during chronic hemodialysis
I° Association of some disease with potentially étiologic factors

J. Clin. Invest. 1971, 50, 592.

FOURNIER A.E., ARNAUD C.D., JOHNSON W.J., TAYLOR W.F. GOLDSMITH R.S.

Etiology of hyperparathyroidism and some disease during chronic hemodialysis.

II° Factors affecting serum radioimmunoreactive parathyroïde hormone.

J. Clin. Invest. 1971, 50, 599.

FROLIK C.A., De LUCA H.F.

1-25 dihydrocholecalciferol. The metabolite of vitamine D responsible for increased intestinal calcium transport.

Arch. Biochem. Biophys. 1971, 147, 143.

GARNER A.J., BALL J.

Quantitative observations on minéralised bone in rénal azotémia and intestinal malabsorption syndrom.

J. path. ba. 1966, 91, 545.

GOLDSMITH R.S., INGBAR S.M.

Inorganic phosphate treatement of hypercalcémia of diverse étiologies

N.E.J.M. 1966, 274, I.

HAUSSLER M.R., MYRTLE J.F., NORMAN A.W.

In vivofassiaciation of a métabolite of vitamine D3 with intestinal mucosa chromatine

J. Biol. Chem. 1968, 243, 4055.

KAYE M.

Recognition of ostéodystrophy in chronic urénia

AM. J. Med. Sci. 1971, 261, 183.

KESSNER D.M. , EPSTEIN F.H.

Effect of rénal insuffisiency on gastr , intestinal transport of calcium

AM. S. Physiol. 1965, 209, 141.

KUNTZ D.

Contribution à l'étude de l'ostéodystrophie rénale adulte

Thèse Paris 1966.

LENNON E.J.

Métabolie acidosis. A factor in the pathogénèsis of azotémic ostéodystrophy

Arch. Int. Med. 1969, 124, 557.

LICHTWITZ A., DE SEZE S., HIOCO D., BORDIER P., PARLIER R., STRAUSS M.

Le métabolisme phosphocalcique dans les néphrites avec lésions du squelette.

Sem. Hop. Paris 1958, 34, 915.

LIEVRE J.A., MILHAUD G., CAMUS J.P., Mme LIEVRE A., BONTOUX D.

L'ostéodystrophie de l'opération de Coffey

Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1962, 113, 373.

LIEVRE J.A., CAMUS J.P.

L'hyperparathyroïdisme secondaire p. 187-207 in

Actualités Endocrinologiques Série 3

Expansion édit. Paris 1963

LUMB G.A., MAWER E.B., STANBURY S.W.

The apparent vitamin D resistance of chronic renal failure. A study of the physiology of vitamin D in man.

Am. J. Med. 1971, 50, 421.

LUND J., De LUCA H.F.

Biologically active metabolite of vitamihe D3 from bone, liver and Blood serum

J. Lipid. Res. 1966, 7, 739.

LUND J., De LUCA H. F., HORSTING M.

Formation of vitamin D in ester in vitro

Arch. Biochem. Biophys. 1967, 120, 513.

MORII H., LUND J., NEVILLE P., De LUCA H.F.

Biological activity of vitamin D metabolite

Arch. Biochem. Biophys. 1967, 120, 508.

NEUMAN W.F., NEUMAN M. W.

The chemical dynamics of bone mineral.

1 volum. 210 p. University of Chicago Press 1958.

NORDMANN R., MARTY A., NORDMANN J.

La citratémie au cours de l'insuffisance rénale.

Revue Fr. et Clin. Biol. 1959, 4, 454.

NORDMAN A.W., LUND J., De LUCA H. F.

Biologically active forms of vitamin D3 in kidney and intestine

Arch. Biochem. Biophys. 1964, 108, 12.

OLMER M., SALVADORI J.M., PAULIN R.

Exploration des troubles du métabolisme du calcium dans l'insuffisance rénale chronique par le ca 45

J. urol. Nephrol. 1969, 75, 302.

OLSON E.B., De LUCA H. F.

25 Hydroxycholecalciferol : direct effect on calcium transport.

Science 1969, 165, 405.

PELLEGRIND E.P., BLITZ R.M.

The composition of human bone in uremia.

Medecine 1965, 44, 397

PONCHON G., KENNAN A.L., De LUCA H.F.

The role of liver in the metabolism of vitamin D.

J. Clin. Invest. 1969, 48, 1273.

RUSSEL R.G., BISAZ S., FLEISCH H.

Pyrophosphate and diphosphonates in calcium metabolism and their possible role in renal failure

Arch. Int. Med. 1969, 124, 571.

SCHAEFFER K., KOCH H.V., OPITZA, HERRATH. D, KNOOP H.

Vitamin D stoffwachsel und Nieran Insuffizienz

Klin, Wschrft. 1970, 48, 1129.

SLATOPOLSKY E., CAGLAR S., PENNELL J.P., TAGGART DD., CANTERBURRY J.M., REISS E., BRICKER N.S.

On the pathogenis of hyperparathyroïdism in chronic experimental insuffisiency in the dog.

J. Clin. Invest. 1971, 50, 492.

STANBURY S.W., LUMB G.A.

Metabolic studies of renal osteodystrophy Medecine 1962, 41, 1

STANBURY S.W.

The treatment of renal osteodystrophy

Ann. Int. Med. 1966, 65, 1133.

SUDA T., De LUCA H.F., SCHNOES H.F., BLUNT J.W.

The isolation and identification of 25 Hydroxyergocalciferol
Biochemistry 1969, 8, 3315.

SUDA T., De LUCA H.F., SCHNOES H.K.

21-25 Dihydroxycholécalciferol : a metabolite of vitamin D3 preferentially active on bone.

Biochemistry 1970, 9, 2917.

TRUMMEL C., RAISZ L.G., BLUNT J.W., De LUCA H.F.

25 Hydroxycholecalciferol : stimulation of bone resorption in tissue culture.

Science 1969, 163, 1450.

ZULL J.E., CZARNOWSKA-MISZTAL, De LUCA H.F.

Actinomycin D inhibition of vitamin D action.
Science 1965, 149, 182.